
原 著

内分泌療法を行った高齢者ホルモン受容体陽性乳癌非手術例の検討

森 下 敦 司¹⁾, 山 川 卓²⁾, 本 田 純 子¹⁾, 福 山 充 俊³⁾, 日 野 弘 之¹⁾¹⁾国立病院機構高知病院呼吸器外科²⁾やまかわ乳腺クリニック³⁾国立病院機構高知病院外科

(令和3年4月2日受付) (令和3年5月24日受理)

乳癌診療ガイドラインでは高齢者乳癌についても手術療法を基本とし、薬物療法のための治療は重篤な合併症を有する場合や手術を拒否された場合で行うとしているが、臨床現場では併存症により手術を断念せざるを得ないケースや、患者やその家族が手術を希望しないケースが少なくない。今回、当院およびやまかわ乳腺クリニックで2009年12月～2019年12月までに、初期治療として内分泌療法を選択した後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌18例を対象として、その治療効果、QOLの変化、併存症、服薬コンプライアンス等について検討した。観察期間内において乳癌死1例、他病死6例を認めたが、内分泌療法にて良好な経過およびQOLの維持が可能であったことから、日常生活が家族等により十分ケアされていれば内分泌療法単独を治療選択肢とすることも可能と思われた。

高齢者乳癌、特に後期高齢者では身体機能の低下や併存症の存在等から他の年齢層以上に治療およびその継続が困難である場合が多い。手術に関しては、乳癌診療ガイドライン2018年版の推奨グレードはAであり、高齢者乳癌でも若年者同様に強く勧められている^{1,2)}。しかし、臨床現場では併存症を有する患者や手術を拒否される場合も少なからず認められる。今回、国立病院機構高知病院およびやまかわ乳腺クリニックで経験した75歳以上の後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌のうち、内分泌療法を選択した非手術例を後ろ向きに解析し、初期治療としての内分泌療法の有用性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は2009年12月～2019年12月までに、患者または家

族の意向により初期治療として手術療法を行わず内分泌療法を選択した75歳以上の後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌18例。内分泌療法はアロマターゼ阻害剤 (Aromatase inhibitor: 以下 AI) あるいは選択的エストロゲン受容体モジュレーター (Selective estrogen receptor modulator: 以下 SERM) を投与し、骨転移例ではゾレドロン酸水和物あるいはデノスマブを併用した。統計解析ソフトEZRを用いてKaplan-Meier法によるOverall survival (以下 OS) と Progression-free survival (以下 PFS) の生存曲線を図示し、Logrank検定による生存解析を行った上で、背景因子、薬剤の治療効果、QOLの変化等を検討して初期治療としての内分泌療法の有用性を考察した。なお、治療効果およびバイオマーカーの判定基準等はすべて乳癌取り扱い規約第18版³⁾に従った。

結 果

平均年齢 86.6 ± 6.3 歳であり、パフォーマンスステータス (Performance Status: 以下 PS) は PS1: 12例, PS2: 2例, PS3: 2例, PS4: 2例であった。治療開始前の併存症は脳梗塞5例、認知症4例、対側乳癌2例、抑うつ2例、間質性肺炎1例、左鎖骨骨折1例、糖尿病1例であり (重複あり)、併存症なしは3例であった。組織学的分類は浸潤性乳管癌15例 (腺管形成型3例、充実型2例、硬性型9例、その他1例)、粘液癌1例、浸潤性小葉癌1例、非浸潤性乳管癌1例であり、Intrinsic Subtypeは全例Luminal likeであった。臨床病期はStage 0: 1例, Stage I: 6例, Stage IIA: 3例, Stage IIB: 1例, Stage IV: 7例であった (Table 1)。

初回に使用した内分泌療法はAI16例, SERM 2例で

Table 1 初期治療として内分泌療法を選択した75歳以上の高齢者ホルモン受容体陽性乳癌18例の背景

Case	Age(y.o)	PS	Histological type	Stage	ER	PgR	HER2	Ki67	Combination	Comorbidity	Personal care
1	88	3	3a3	IV	3b	3b	-	1		Dementia Cerebral infarction	Care facility
2	75	1	3a3	IV	3b	3a	-	2	Denosumab	Dementia	Daughter
3	83	2	3a2	IV	3b	3b	-	1	Zoledronic acid hydrate	Contralateral breast cancer Cerebral infarction	Son
4	94	1	3a3	IV	3b	3a	-	2	Zoledronic acid hydrate	Cerebral infarction	Daughter
5	92	4	3a3	IIA	3b	3b	-	2		Cerebral infarction	Care facility
6	98	4	3a3	IV	3b	3a	-	3		Diabetes mellitus	Care facility
7	94	1	3a3	IV	3b	2	-	1	Denosumab	-	Daughter
8	82	1	3a3	IIA	3b	3b	-	2		-	Daughter
9	84	1	3a1	I	3b	3b	-	2		Contralateral breast cancer	Daughter
10	77	1	3a2	I	3b	3b	-	1		Depression	Daughter
11	90	2	3a1	I	3b	3a	-	1		Depression	Daughter
12	91	3	3a1	IIA	3b	3a	-	1		Cerebral infarction	Daughter
13	89	1	3b4	I	3b	3b	-	2		Dementia	Daughter
14	83	1	3a3	I	3b	3a	-	1		Cerebral infarction	Daughter
15	86	1	3b1	I	3b	3a	-	1		Bone fracture	Independence
16	83	1	3a	IIB	3b	1	-	2		Interstitial pneumonia	Independence
17	92	1	3a3	IV	3b	3b	-	1	Denosumab	-	Daughter
18	78	1	1a	0	3b	3b	-	1		Dementia	Care facility

Histological type 1a: Ductal carcinoma in situ, 3a: Invasive ductal carcinoma, 3a1: Tubule forming type, 3a2: Solid type, 3a3: Scirrhou type, 3b1: Invasive lobular carcinoma, 3b4: Mucinous carcinoma

Ki-67 1: <10%, 2: 10~30%, 3: ≥30%

あり、骨転移例ではゾレドロン酸水和物を2例に、デノスマブを3例に併用した。平均観察期間（内分泌療法開始から最終生存確認までの期間）1,638日において、原発巣の臨床的効果はCR 5例、PR 6例、SD 6例、PD 1例、臨床的有用率は94.4%（17/18）であった。原発巣PDの1例は乳房切除術を施行し、最終的にカペシタビンを使用した1例があったが、他はすべて内分泌療法の継続が可能であり、特記すべき有害事象の出現なくQOLを損なうことはなかった。予後は乳癌死が1例、急性心筋梗塞、他癌、老衰等による他病死6例を認めた。なお、全ての患者は家族あるいは施設職員等にて日常生活を十分にケアされ、服薬コンプライアンスは良好であり（Table 2, 3）、治療中断症例は認めなかった。OS中央値は2385日、PFS中央値は2065日であった（Figure 1, 2）。

AIが著効した症例3を供覧する。既往歴に対側乳癌

を認めるが、詳細は不明である。初診時、左乳房に3.5cm大の腫瘤を認め、精査にて浸潤性乳管癌、Luminal A likeの診断を得た。初期治療として手術を考慮していたが、脳梗塞発症により薬物治療を優先することで患者、家族（息子）と合意した。AI投与開始後1年3ヵ月にて、マンモグラフィー上腫瘤は消失し、CRと判定した（Figure 3）。その後、QOLの変化はなく、服薬コンプライアンスも良好であったが、AI投与開始から1年10ヵ月後に腭頭部癌により永眠された。

考 察

世界保健機関（WHO）は65歳以上を高齢者と定義しており、過去の報告では70歳以上としているものも多く見られる。また、日本老年学会・日本老年医学会の高齢者に関する定義検討ワーキンググループは2017年に75歳

Table 2 内分泌治療とその後の経過

Case	Tumor diameter (before, mm)	Tumor diameter (after, mm)	1st line	RECIST	Monitoring period (days)	Adverse event	Prognosis	Cause of death
1	26	0	LET	CR	3267	-	Death	Acute myocardial infarction
2	43	0	LET	CR	3219	-	Alive	
3	35	0	LET	CR	665	-	Death	Other cancer
4	45	45	LET	SD	2065	-	Death	Breast cancer
5	15	15	LET	SD	839	-	Death	Senility
6	18	9	LET	PR	2385	-	Death	Senility
7	25	0	LET	CR	1868	-	Death	Other cancer
8	32	50	LET	PD	2092	-	Alive	
9	15	4	ANA	PR	1868	-	Alive	
10	11	5	ANA	PR	1556	-	Alive	
11	19	19	ANA	SD	1442	-	Alive	
12	40	38	TAM	SD	346	-	Death	Rupture of cerebral aneurysm
13	14	3	LET	PR	1553	-	Alive	
14	14	14	LET	SD	1535	-	Alive	
15	17	15	ANA	SD	1649	-	Alive	
16	24	10	TAM	PR	1639	-	Alive	
17	43	33	ANA	PR	725	-	Alive	
18	6	0	ANA	CR	774	-	Alive	

LET : letrozole, ANA : anastrozole, TAM : tamoxifen

RECIST CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease

Table 3 18例の内訳

PS	0	0	Stage	0	1
	1	12		I	6
	2	2		II	4
	3	2		III	0
	4	2		IV	7
Histological type	1a	1	Ki-67	1	10
	3a	15		2	7
	3b	2		3	1
1 st line	TAM	2	RECIST	CR	5
	LET	10		PR	6
	ANA	6		SD	6
				PD	1

以上を高齢者と定義する提言を行っている⁴⁾が、現在本邦では65歳以上75歳未満を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者としている。近年80歳以上の高齢者の手術療法も積極的に行われているが、今回は、後期高齢者を対象とし、初期治療として手術療法ではなく、内分泌療法を選択することが有用か否かを検討した。

70歳以上の乳癌に対し、内分泌療法単独、手術、手術＋内分泌療法を比較した7つのランダム化比較試験によるメタアナリシスがある。各群で生存率には差を認めなかったが、無増悪期間および局所制御率で有意に手術＋内分泌療法が良好であった⁵⁾。他の報告でも、手術を含めた治療が乳癌死および全死亡が低下し⁶⁾、undertreatmentでは治療成績の低下を招くとされ⁷⁾、初期治療における手術療法はやはり重要と考えられる。手術の合併症として、80歳以上の乳癌患者を対象とした検討で、合併症率は37.1%ではあったが、ほとんどは創部に関連した軽微なものであり、周術期の死亡は認めなかったとされている⁸⁾一方、併存症を有する乳癌患者は

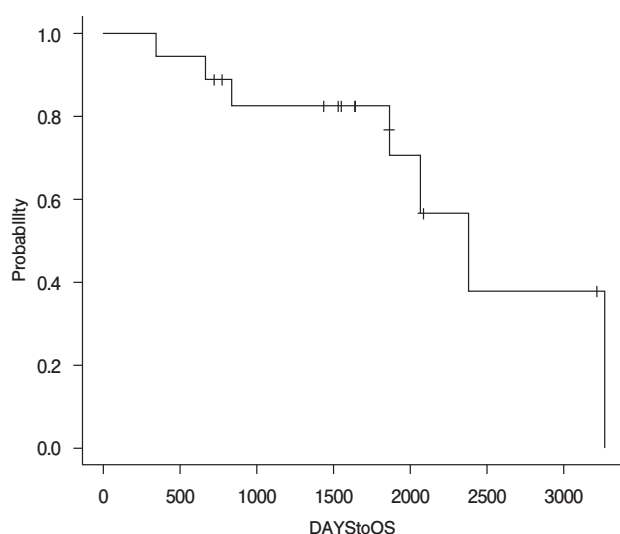


Fig. 1 Kaplan-Meier 法による生存曲線 (OS)

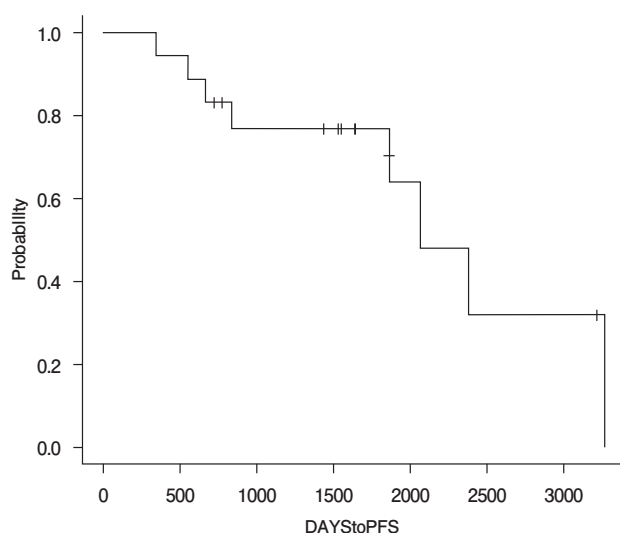


Fig. 2 Kaplan-Meier 法による生存曲線 (PFS)

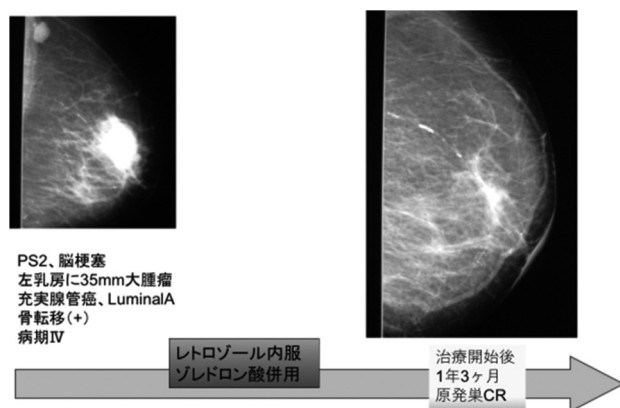


Fig. 3 Case3の初診時・治療後マンモグラフィーと治療経過

有していない患者よりも予後不良との報告もある⁹⁾。乳癌診療ガイドライン治療編2018年版では、高齢者に対する乳癌治療においても手術療法が基本と考えられ、薬物療法のための治療は重篤な合併症を有する患者や手術を拒否された場合、または臨床研究として行われるべきと明記している^{1,2)}。以上の点から、手術適応症例であれば手術を念頭に考えなければならないが、今回の検討を踏まえると、併存症を有するあるいは手術拒否例に対しては、内分泌療法を初期治療として積極的に行うべきと考える。

内分泌療法において年齢を層別化した試験は少ない。海外の臨床試験併合データにおける年齢を層別化したサブグループ解析によると、年齢に関する安全性への懸念は認めない¹⁰⁾とされる。有害事象としてSERMによる血栓症やAIによる骨関連事象に注意する必要がある¹¹⁾が、渡邊氏らは化学療法を躊躇するような高齢者でも内分泌療法の忍容性は高い¹²⁾と指摘している。高齢者乳癌に対する明確な治療指針があるとは言えない状況であり、高齢者乳癌の治療に関する諸家の報告を見ても、さらなる検討を求める締めくくりが多い。朴氏らの報告によると、手術は局所コントロールを目的としており、併存症を有するあるいは手術拒否例については予後とQOLの維持を目的とし、ホルモン受容体陽性例ではホルモン療法を優先すべき¹³⁾と結論づけている。今回の検討は比較検討ではないが、OS生存曲線において生存期間中央値が6年を超える結果が得られており、OSの延長に寄与している可能性も考えられる。やはり高齢者ホルモン受容体陽性例では内分泌療法は積極的に施行すべきであり、初期治療としても十分有用と考える。

また、内分泌療法の治療効果発現には服薬コンプライアンスが極めて重要である。そのためには日常生活が家族等により十分にケアされていることが必要であり、その条件下では、規則的な服薬・定期的外来通院等は後期高齢者においても十分可能であると思われる。今回の18例は、家族や施設職員等により十分ケアされており、服薬コンプライアンスは良好であった。その治療効果は臨床有用率94.4%と高く、有害事象の出現も認めなかったことからQOLの維持も十分可能であった。したがって、併存症を有する、PS不良、あるいは手術拒否をされた後期高齢者ホルモン受容体陽性例では、日常生活が家族等により十分にケアされているという条件下であれば、内分泌療法を初期治療として選択することは有用と思われる。

高齢者に対する治療は臓器機能，合併症，認知機能，栄養状態，社会経済状況など包括的な評価が治療方針を決定する際に重要であると思われる。これには高齢者総合的機能評価（CGA）があり¹⁴⁾，軽度から中等度の生活機能障害を有する場合や，今後生活機能障害をきたしやすい状況にある後期高齢者に対して評価することで，高齢者の生活予後や生活機能などの観点から有用な結果を得やすいとされる。ただ，CGAは網羅的に行うことは極めて煩雑であり，日常利用することは困難と思われる。これに対し，簡便な方法としてCGA7やDr. SUPERMANがあり，CGA7は5分以内で行える上，専門的な知識がなくとも施行可能とされる¹⁵⁾。意欲，情緒，ADL，認知機能等絞られた項目により評価を行い，これらに問題がなければ治療には概ね支障はないと判断できる。今回はこの機能評価を行ってはいないが，今後は活用すべきと考えている。生活が十分にケアされていない独居例や漠然と手術を拒否する例では，CGA7による評価を活用し，治療の有効性やその方法の選択について，より丁寧な説明と同意が必要であり，患者周囲の環境を整えることも重要と考えられた。

結 語

日常ケアが家族等により十分ケアされている後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌例では，初期治療として外科治療ではなく，内分泌療法単独を選択することも可能と思われた。

文 献

- 1) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン治療編2015年版．金原出版，CQ30，pp. 286-287
- 2) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン治療編2018年版．金原出版，BQ12，pp. 295-296
- 3) 日本乳癌学会：臨床・病理乳癌取り扱い規約第18版．金原出版
- 4) Ouchi, Y., Rakugi, H., Arai, H., Akishita, M., *et al.*: Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int.*, 17 : 1045-1047, 2017
- 5) Morgan, J., Wyld, L., Collins, K. A., Reed, M. W.: Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2014. <http://www.thecochranelibrary.com>
- 6) Rao, V. S., Jameel, J. K., Mahapatra, T. K., McManus, P. L., *et al.*: Surgery is associated with lower morbidity and longer survival in elderly breast cancer patients over 80. *Breast J.*, 13(4) : 368-73, 2007
- 7) Schonberg, M. A., Marcantonio, E. R., Li, D., Silliman, R. A., *et al.*: Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol.*, 28(12) : 2038-45, 2010
- 8) Chatzidaki, P., Mellos, C., Briese, V., Mylonas, I.: Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly women (\geq 80 years). *Ann Surg Oncol.*, 18(4) : 923-31, 2011
- 9) Yancik, R., Wesley, M. N., Ries, L. A., Havlik, R. J., *et al.*: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.*, 285(7) : 885-92, 2001
- 10) アストラゼネカ株式会社：フルベストラント．医薬品インタビューフォーム，pp. 40-51
- 11) Zaman, K., Thurlimann, B., Huober, J., Schonenberger, A., *et al.*: Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study. *Ann Oncol.*, 23(6) : 1474-81, 2012
- 12) 渡邊健一，高橋将人：後期高齢者における内分泌療法．CANCER BOARD of the BREAST，メディカルレビュー社，Vol. 4 No. 1, 2018
- 13) 朴英智，秦怜志，榎本克久，櫻井健一：高齢者乳癌の治療経験．*日大医誌*, 75(3) : 132-135, 2016
- 14) 山本由布，前野哲博：具体的な地域医療活動 地域医療と高齢者診療（各論）高齢者総合的機能評価（CGA）．*日内会誌*, 108 : 1181-1186, 2019
- 15) 日本老年医学会：健康長寿診療ハンドブック－実地医家のための老年医学のエッセンス－．メジカルビュー社，2011，pp. 5-11

Endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer in non-surgery elderly patients aged 75 or above

Atsushi Morishita¹⁾, Takashi Yamakawa²⁾, Junko Honda¹⁾, Mitsutoshi Hukuyama³⁾, and Hiroyuki Hino¹⁾

¹⁾*Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kochi National Hospital, Kochi, Japan*

²⁾*Yamakawa breast clinic, Kochi, Japan*

³⁾*Department of Surgery, National Hospital Organization Kochi National Hospital, Kochi, Japan*

SUMMARY

The treatment of breast cancer in elderly patients is usually surgery, and in the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer, the use of only drug therapy is limited to cases of co-morbidities or refusal of surgery. However, there are many cases in which surgery is not performed due to co-morbidities and in which the patient or patient's family declines surgery. We retrospectively analyzed the cases of 19 elderly patients aged 75 or above with hormone receptor-positive breast cancer who selected endocrine therapy as early treatment at our hospital or Yamakawa Breast Clinic during the period from December 2009 to December 2019. We determined the treatment effects, changes in the patients' quality of life (QOL), co-morbidities, medication compliance, and more. Six patients died due to causes other than breast cancer, and one case of death due to breast cancer was confirmed. These results indicate that endocrine therapy can contribute to good progress and QOL maintenance. We suggest that selecting only endocrine therapy as early treatment can be an appropriate option for elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer when their daily life can be monitored by their family members.

Key words : breast cancer in elderly patients, hormone receptor-positive breast cancer, co-morbidities, QOL, endocrine therapy